.ane Medical Library

Über die Haemangioendotheliome der Leber

mit einem eigenen Fall.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Thea Braun

1935

Druck: Buchdruckerei August Lippl, Heidelberg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. Dr. C. Schneider

Referent:
Prof. Dr. A. Schmincke

Die Leber ist bekanntlich häufig Sitz metastatischer, aber auch primärer Geschwulstbildungen. Unter den letzteren sind die verschiedenen Formen der bindesubstanzlichen und Epithel-Geschwülste vertreten. Unter den bindesubstanzlichen haben besonders die Blutgefäßgeschwülste des Organs morphologisches Interesse insofern, als hier die nahen Beziehungen zwischen Entwicklungsstörungen und Geschwulstbildungen besonders deutlich sind. Es lassen sich hier Reihen aufstellen, die von den einfach gebauten und typisch ausgebildeten Angiomen überführen zu unausdifferenzierten Gefäßgeschwülsten — Haemangioendotheliome. Die letztere Form ist deswegen besonders interessant, als hier häufig die dem embryonalen Gefäßgewebe der Leber innewohnende Fähigkeit der Blutbildung in die Erscheinung tritt.

Ein im Pathologischen Institut Heidelberg zur Beobachtung gekommener Fall, zu dessen Untersuchung und Beschreibung mich Herr Professor Schmincke aufforderte, soll im Folgenden genau geschildert werden. Seine Publikation scheint eben wegen der beachtlichen Stellung und relativen Seltenheit der besonderen Geschwulstform gerechtfertigt.

Einleitend möchte ich, ehe ich meinen eigenen Fall schildere, kurz die bisher beobachteten Fälle von Haemangioendotheliomen der Leber beschreiben.

1. Schon 1875 wird von Block der Lebertumor einer 48jährigen Frau beschrieben, der von den Endothelien der intralobulären Leberkapillaren ausging. Die Endothelien befanden sich in Wucherung, waren stark vergrößert, zeigten zahlreiche Mitosen, und an einigen Stellen waren die Lumina der Kapillaren vollständig mit Tumorelementen an-

gefüllt. An anderen Stellen war das Lumen stark erweitert, so daß sich „ein alveoläres Gerüstwerk“ gebildet hatte, zwischen dem die Leberzellen völlig atrophiert waren.

2. 1889 berichtet Mc. Kee von einer ähnlichen Neubildung in der Leber einer 50jährigen Frau. Auf der Schnittfläche der Leber ließ sich eine erhebliche Vermehrung des interstitiellen Gewebes erkennen. Ueber das ganze Organ verteilt waren Knoten von Erbsen- bis Kirschkerngröße. Die kleineren dieser Knoten waren gefäßreicher, weicher als die größeren und undeutlich begrenzt. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand Kee in den Venen und Kapillaren Knötchen, die aus Tumorzellhaufen bestanden und sich von einer Stelle der Gefäßwand aus in das Lumen vorschoben. Diese Zellhaufen saßen auf einem Stiel von Leber- oder Bindegewebe. Die Geschwulstzellen waren teils runde, teils ovale Gebilde mit großen, fast die ganze Zelle ausfüllenden Kernen. Außer in der Leber waren nirgends Spuren von Neubildungen vorhanden.

3. Den nächsten Fall fand Arnold ein Jahr später bei einem 15jährigen Knaben. Die Leber war hier beträchtlich vergrößert und im rechten Lappen vor allem von unzähligen kleinen bis zu nußgroßen, graurötlichen Geschwülsten durchsetzt. Ueberhaupt nur noch in den unteren Abschnitten waren Reste von Lebergewebe vorhanden und das interazinöse Bindegewebe war vermehrt. Mikroskopisch fand sich in allen Leberteilen Bindegewebswucherung unter gleichzeitiger Neubildung von Gefäßen und Gallengängen. In der Nähe der Geschwulstknötchen hatten die Gefäße den Bau von Sprossen und Zellschläuchen. Sie waren netzförmig angeordnet oder bildeten kavernöse Räume. Die Neubildungen bestanden aus geschlossenen Haufen oder geflechtartig angeordneten Zügen rundlicher Zellen mit großen Kernen. Arnold nahm an, daß die Entstehung der Tumorzellen von den Gefäßen ausging, anscheinend sowohl in dem hyperplastischen Bindegewebe als auch an der Peripherie der Azini. In den Kapillaren der Tumoren häuften sich die Tumorzellen. Die Leberzellbalken gingen druckatrophisch zugrunde. In den Gefäßscheiden stellte Arnold Wachstum von Tumorelementen fest. Er bezeichnete die Geschwulst als primäres Angiosarkom.

4. Als primäres alveoläres Angiosarkom bezeichnete auch de Haan (1903) die Geschwulst, die er in der Leber eines 4 Monate alten Kindes sah. Die Leber war durchsetzt von im Zentrum dunkelgefärbten Knoten verschiedener Größe. In den größten sah man im Innern Haemorrhagien. Mikroskopisch bestanden die Tumormassen aus kleinen, runden Zellen mit ziemlich großen Kernen. Nirgends war eine Abkapselung der Geschwulst gegen die Umgebung zu erkennen. Die Hauptveränderungen fanden sich in den Gefäßen der Neubildungen. Die Endothelien waren geschwollen und hatten eine mehr rundliche Form angenommen, so daß sie den Tumorzellen auffallend ähnlich sahen. de Haan schreibt wörtlich: „Die Veränderungen an den Endothelien der Blutgefäße stehen so sehr im Vordergrund, daß in der Wucherung der Wandelemente kleiner Gefäße die Ursache der Geschwulstbildung gesucht werden muß."

5. H. Marx berichtete 1904: „Ueber einen eigenartigen primären Tumor der Leber", und zwar fand er in der Leber eines 52jährigen Mannes einen stark durchbluteten Tumor. Mikroskopisch fanden sich in diesem Tumor zahlreiche Räume, die teils vollständig von Tumormassen ausgefüllt waren, teils nur an der Wand einen mehrschichtigen Tumorzellenbelag aufwiesen. Andere Bluträume hatten nur einschichtigen Endothelbelag, der stellenweise allerdings auch tumorartig gewuchert war. Zwischen den Tumorzellen waren einzelne Riesenzellen. — Außerhalb der Gefäßräume lag ein zellreiches Gewebe mit großen polygonalen Zellen mit bläschenförmigem Kern. Verf. hielt diese Zellen für Perithelzellen und glaubte, daß es sich bei dem Tumor um ein Peritheliom handelte. Die starke aktive Mitbeteiligung der Endothelien der zahlreichen, z. T. kavernösen Bluträume spricht aber vielleicht doch mehr für einen Ursprung des Tumors aus ihnen.

6. Zwei von Ravenna beschriebene Fälle gebe ich nach einem Referat wieder. Bei Fall 1 handelte es sich um die stark vergrößerte Leber einer 69jährigen Frau. Das Lebergewebe war ganz ersetzt durch eine teils als Knoten, teils diffus auftretende Neubildung. Die Farbe der Neubildungen wechselte vom Graugelben bis Bläulichroten, je nach Anwesenheit von Blutbestandteilen im Innern der

Tumorknoten. Die Elemente des Tumors sprach Ravenna als atypische Endothelien von ausgesprochen polymorphem Charakter an, die meist durch Protoplasmafortsätze mit einander in Verbindung standen. Einzelne Teile der Neubildung bestanden nur aus spindelzellenähnlichen Elementen. Die genannten atypischen Endothelbildungen bildeten Bluträume mit Zellen, die an embryonale Blutbildungen erinnerten. Im Magen waren ähnliche kleine Knoten. Ravenna bezeichnete den Tumor als intravaskuläres Angioendotheliom.

7. Bei Fall 2 Ravenna's war fast der ganze rechte Leberlappen bei einer 43jährigen Frau von verschieden großen, mit Blut und nekrotischen Gewebsmassen gefüllten Hohlräumen durchsetzt, die durch bis zu 2 cm breite Streifen von weißgrauem oder rötlichem Gewebe von einander getrennt waren. Die kleinsten Knötchen der Neubildung waren noch solide Gebilde. Mikroskopisch bestanden die Tumorzellen aus kubischen, ovalen oder spindeligen Elementen mit ziemlich dunkel gefärbten Kernen. Die den Bluträumen am nächsten liegende Lage von Tumorzellen kam in ihrer Form den normalen Endothelien sehr nahe. Verf. glaubte, daß den Anfang des ganzen Neubildungsprozesses eine Wucherung des Endothels der kleinen Gefäße bildete. Aehnliche Geschwülste fanden sich in Herz und Ovarien.

8. Löhlein (1909): In der Leber eines 32jährigen Mannes fanden sich kirschkern- bis walnußgroße, fächerartig gestaltete Herde, die an Haemangiome erinnerten. Sie enthielten flüssiges Blut und dunkelrote Gerinnsel. Die Umgebung der Herde war dunkelrot und wurde nach außen blasser. Die Leber bot ein sehr buntes Bild durch die vielen unregelmäßig gestalteten Flecke. Mikroskopisch zeigte das Lebergewebe teils regressive Veränderungen, teils hyperplastische Bezirke. Die Blutkapillarendothelien waren derart gewuchert, daß sie einen geschwulstartigen Charakter annahmen. Sie überzogen die zu schmalen Strängen gewordenen Leberzellen. Die wuchernden Kapillarendothelien zeigten Blutbildung. — Löhlein vermied es, die Wucherung als Geschwulstbildung zu bezeichnen. Seiner Ansicht nach war sie nur eine Folge einer Leberparenchymschädigung und des Schwundes des Parrenchyms. Fischer, dessen

sehr ähnlicher, wahrscheinlich nur weiter fortgeschrittener Fall später zu besprechen ist, nahm gerade umgekehrt an, daß in der blastomatösen Endothelwucherung das Primäre lag und nicht in dem Untergang des Parenchyms. Löhlein betonte noch, daß keine Cirrhose der Leber vorlag. Metastasen wurden nicht gefunden.

9. In der Diskussion zu dem Vortrag Löhlein's berichtete Schmincke von einem Tumor einer Hundeleber, welche die gleichen mikroskopischen Bilder bot wie der Löhlein'sche Fall. In dem etwa faustgroßen Lebertumor waren die Leberkapillaren von gewucherten Tumorzellen angefüllt, die stellenweise Blutbildungsherde bildeten. Die Leberkapillaren waren teilweise erweitert, die dazwischen liegenden Leberzellbalken atrophisch. Die Endothelien der Kapillaren waren gewuchert.

10. In dem Fall Kothny's (1912) handelte es sich um eine zirrhotische Leber bei einem 54jährigen Mann. Im rechten Leberlappen fand sich eine große Geschwulstmasse, bestehend aus walnußgroßen, unscharf begrenzten Knoten. Die Farbe dieser Knoten war rötlichgrau bis stark rot. Teils waren sie von Blutungsherden durchsetzt, teils nekrotisch. Ueberall fiel die Größe und dunklere Färbung der Kupfferschen Sternzellen auf. Vielfach erweiterten sich die Blutkapillaren bis zu zystischen Bluträumen. An vielen Stellen beschränkten sich die vergrößerten Endothelien nicht darauf, die Bluträume auszukleiden, sondern waren gewuchert, hatten sich zum Teil losgelöst, durchzogen zum Teil als Leisten die Bluträume, bis zuletzt der ganze Hohlraum ausgefüllt war. Hier erinnerten die Bilder vielfach an Spindelzellensarkome. Durch diese Gebilde wurden die Leberzellbalken zusammengedrückt und atrophierten schließlich. Die kavernomähnlichen Stellen hielt Kothny für eine Folge der von den Endothelien ausgehenden Geschwulstbildung, für ein echtes Haemangioendotheliom. Er glaubte, daß das Geschwulstgewebe weiter in die anderen Kapillaren hineinwächst und dort die Kupffer'schen Sternzellen vertreibt, während z. B. Fischer für Neuentstehung von Geschwulstzellen aus den Kupffer'schen Sternzellen an gesunden Endothelien „für eine direkte fortschreitende Umwandlung" von praeexistenten normalen Kupfferschen Sternzellen in Tu-

morzellen“ plaidierte. — Kothny fand keine Metastasen und auch keine Blutbildungsherde.

11. Beeder and Austin (1912/13): Die Leber eines 10 Wochen alten Mädchens war stark vergrößert, von zahlreichen erbsen- bis kastaniengroßen, blauroten, weichen Knoten durchsetzt. Das Zentrum der Knoten war meist tiefschwarz. Sie waren von einem blaßweißen Gewebe umgeben, das ins Innere Verzweigungen vorschob. Mikroskopisch bestanden die zentralen Teile der Neubildungen aus erweiterten Bluträumen, die von schmalen Leisten aus Bindegewebe und atrophischen Leberzellen durchzogen wurden. Die Endothelien, die diesen Leisten aufsaßen, waren zahlreicher als in normalen Gefäßen und z. T. gewuchert, so daß eine doppelte Endothellage zustande kam. Die Zellen enthielten große ovale Kerne.

12. Besonders charakteristisch und aufschlußreich über Charakter und Wachstumsart des Haemangioendothelioms der Leber ist ein 1913 von B. Fischer beschriebener Fall. Es handelte sich hier um eine — nicht zirrhotische — Leber eines 45jährigen Mannes. Sie war auf das Doppelte vergrößert und machte überall den Eindruck eines mit schwarzem Blut vollgesogenen Schwammes, denn sie war von zahlreichen großen, schwarzroten Knoten durchsetzt, die ohne scharfe Grenze in das Lebergewebe übergingen. Mikroskopisch bestanden diese Knoten aus Bluträumen von wechselnder Größe, die von einem mehr oder weniger stark gewucherten Endothel ausgekleidet waren. Diese Endothelien waren sehr unregelmäßig und wiesen alle möglichen atypischen Formen auf, so daß die Kerne von ganz bizarrer Gestalt waren. Es fanden sich viele Riesenkerne darunter. Fast überall war eine deutlich fortlaufende Umwandlung der noch normale Form aufweisenden Kapillarendothelien, die den Kupffer'schen Sternzellen entsprachen, in tumorartig gewucherte Endothelien festzustellen. Die Endothelien waren mehrschichtig und ragten in das Lumen der Kapillaren und Bluträume hinein. In der Achse von den Geschwulstbalken lagen, von dem gewucherten Endothel mantelförmig umhüllt, noch Leberzellbalken. Dieses infiltrierende Umwachsen der Leberzellbalken sprach für malignen Charakter der Geschwulst. Die Leberzellen wurden zusammengepreßt und zum Schwin-

den gebracht. Wo sie geschwunden waren, erinnerte das Bild an polymorphzelliges Sarkom. Durch ihren Schwund bedingten die Leberzellen vielfach eine weitere Dilatation der Bluträume, in denen sich jetzt stockende Blutmassen ansammelten. Bemerkenswert ist noch, daß Fischer deutlich eine lokale Blutbildung durch die Leberzellen nachweisen konnte, und zwar auch fast alle Formen der weißen Blutzellen außer kleinen Lymphocyten. Insbesondere wurden den Myelocyten entsprechende Zellen in enger Verbindung mit Kapillarendothelien gefunden. Fischer stellte als Erster die besondere Wachstumsform und die spezifischen Veränderungen des malignen Haemangioendothelioms der Leber klar. Er erkannte den echten malignen Geschwulstcharakter, wenn auch eine abweichende Wachstumstendenz vorhanden war, insofern als sich der Tumor nicht aus sich heraus, sondern durch fortlaufende Umwandlung des umgebenden, noch gesunden Gewebes in Geschwulstgewebe entwickelte. Es war also eine Art Kontaktinfektion oder blastomatöse Degeneration. Derartige Fälle sind also Holoblastosen. B. Fischer nahm an, daß es sich bei diesem primären malignen Haemangioendotheliom der Leber um einen embryonalen Anlagefehler des Kapillarsystems der Leber, um eine zelluläre Mißbildung der Endothelien handelte. Demnach bildete also dieses System als Ganzes den Ausgangspunkt für diesen malignen Lebertumor. Hierin stand er im Gegensatz zu Ribbert, der prinzipiell ein engbegrenztes Gebiet bei der Entstehung maligner Lebertumoren annahm. Fischer fand übrigens keine Metastasen (vgl. Dassel!).

13. v. Falkowsky beschrieb einen Fall, über den Ernst 1912 in der Verhandlung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft berichtete. Es handelte sich um einen Säugling mit pathologischen Prozessen in Leber, Milz und Haut. In der Leber fanden sich multiple Knötchenbildungen. Ein kleiner Teil der Herde bestand aus nekrotischem Lebergewebe mit Thromben in den größeren Gefäßen. Hier herrschte meist Hyperaemie, was wohl auf die durch die Tumoren hervorgerufene Blutzirkulationsstörung zurückzuführen war. Die größte Anzahl der Knoten bestand aus zahlreichen, unregelmäßigen Bluträumen, welche z. T. eine eigenartige Wucherung des Endothels aufwiesen und einem zwischen den Bluträumen gelegenen synzytialen Gewebe.

Hierin befanden sich nur geringe Reste von Leberparenchyms. Das Syncytium wiederum differenzierte sich nach zwei Richtungen: zu kollagenem Bindegewebe, Stützgewebe und zu Blutelementen. Im Blutgefäßsystem der Tumoren befanden sich Spalten, Gefäße und Bluträume. Vermutlich waren die Spalten durch Kanalisation des Synzytiums entstanden und hatten sich dann weiter zu Kapillaren entwickelt. Die Bluträume waren durch Erweiterung der Lebergefäße im Tumorgebiet entstanden. Sie wiesen vielfach endotheliomatöse Wucherungen auf, ebenso wie die Kapillaren. Letztere wurden durch diese Wucherungen nicht verschlossen, sondern sie drängten nach außen das synzytiale Gewebe zurück. Es fehlte aber jede Infiltration und Zerstörung des umgebenden Gewebes. Also keine malignen Eigenschaften. Das Tumorgewebe hatte sich zwischen die Parenchymzellen geschoben. In der Tiefe der Tumoren fanden sich Reste des Parenchyms, deren Struktur erhalten war, und die fast keine Degeneration aufwiesen, auch keine Erscheinungen von Kompression. Scharfe Abgrenzung an den größeren Gefäßen. Das Tumorgewebe übte offenbar keinen Druck aus: also wuchs es nicht schneller als das Lebergewebe. Die Tumoren waren nicht an Stelle des zugrunde gegangenen Parenchyms entstanden, sondern wahrscheinlich war an diesen Stellen überhaupt kein Parenchym entwickelt. Es handelte sich also auch in diesem Fall um embryonale Gewebsmißbildung: Herabgesetztes Vermögen des Mesenchyms, sich zu differenzieren. Die endotheliomatösen Wucherungen nahmen also ihren Ausgang von abnorm beschaffenen Endothelien. v. Falkowsky stellte sich die Sache folgendermaßen vor: die sich differenzierende Gefäßwand ebenso wie ihr Muttergewebe unterlagen dem Mangel an organisatorischer Kraft. War nun die Differenzierung verzögert, so vermehrten sich die Endothelien so lange, bis sie vollkommen differenziert waren. Inzwischen war nun ein neues Gewebe entstanden, — das endotheliomatöse Tumorgewebe.

14. 1914 wurde von Maria Hachfeld ein weiterer Fall beschrieben, der insofern einige Beachtung verdient, als er zum ersten Male ganz zuverlässige Angaben über Metastasen brachte. Es handelte sich um die zirrhotische Leber einer 43jährigen Frau. Die Sektion ergab ein primäres Haemangioendotheliom der Leber. Die Leber war im linken

Lappen verwandelt in ein dunkelrotgraues Gewebe mit weißen, derben, sehnigen Einlagerungen. Im rechten Lappen fanden sich ähnliche derbe, rötliche Abschnitte. Mikroskopisch ließ sich erkennen, daß die Geschwulst von den Endothelien der Kapillaren, von den Kupffer'schen Sternzellen ausging. M. Hachfeld hob zwei Eigenschaften der Tumorzellen als besonders auffallend hervor: 1. einen ausgesprochenen Sauerstoffhunger, der sich zu erkennen gab durch ein besonders starkes Wachstum nach dem freien Lumen der Gefäße zu ins Blut hinein. Hier fanden sich auch die größten Zellformen. 2. Ein sehr leichtes Zugrundegehen. Man sah häufiger Stellen, an denen die eigentlichen Tumorzellen ganz geschwunden waren und nur noch das Stroma zurückgeblieben war. — An vielen Stellen hatte ein Einbruch von Geschwulstelementen in die Lebervenen und Pfortaderäste stattgefunden. Auch in Lymphknoten der Leberpforte fand sich Geschwulstmasse, ebenso in zahlreichen kleinen Arterienästen der Lungen und den Lymphbahnen der Gefäßwände. Die Tumorzellen glichen denen in der Leber genau, und dieses ist bezeichnend dafür, daß es sich um echte Metastasen handelte, und diese wiederum sprechen für Malignität der Geschwulst. — Blutbildungsherde wurden weder in der Leber noch in den Metastasen festgestellt.

15. Der nächste hierher gehörige Fall wurde 1919 von Kahle berichtet. Er beschrieb die Veränderungen einer stark vergrößerten, zirrhotischen Leber eines 58jährigen Mannes. An der Oberfläche befanden sich viele kleine grauweiße bis rötliche Höckerchen und größere Knoten von blauroter Farbe. Auf der Schnittfläche zeigte sich ein äußerst buntes Bild ohne jegliche ursprüngliche Zeichnung. Die noch intakten Azini schienen neugebildet zu sein. Sie waren durch breite Bindegewebszüge getrennt. Auch um alle Gefäße sah man breite Bindegewebszonen. Die Blutgefäße waren erweitert. Die kleinen Gefäße und auch die Pfortader im Stammgebiet waren durch Thromben verstopft. Die ganze Leber war durchsetzt von gelbweißen und grauroten, markigen Neubildungen, die meist ohne scharfe Grenze in das umgebende Gewebe übergingen. Sie waren an vielen Stellen von Blutungen von schwarzroter Farbe und einem gelblichweißen Netzwerk durchsetzt. Hier machte das Gewebe den Eindruck eines mit schwarzrotem Blut

vollgesogenen Schwammes (vgl. Fischer, Kothny, Löhlein, Hachfeld). Mikroskopisch sah man, daß auch da, wo noch gesundes Lebergewebe vorhanden war, der normale ursprüngliche Bau nicht mehr bestand. In einem Netzwerk von breiten Bindegewebszügen hatte Neubildung von zahlreichen Gefäßen und Gallengangskanälchen stattgefunden. Außerdem lagen in den Maschen dieses Netzes neugebildete Leberzellinseln. Die Leberzellbalken dieser Pseudoazini waren auch wieder von wucherndem Bindegewebe auseinandergedrückt und wiesen dann regressive Veränderungen auf. An anderen Stellen waren die Leberzellbalken infolge starker Blutstauung zusammengepreßt, die intraazinösen Blutkapillaren stark erweitert und mit zahlreichen roten Blutkörperchen angefüllt. Auf die Dauer erlagen die Zellbalken diesem Druck, sie atrophierten, und an Stelle der Pseudoazini fand man dann Bluträume, durchsetzt von feinen Bindegewebs-, Zell- und Kapillarendothelzügen. An solchen Stellen verdickten sich die Endothelzellen, wurden kubisch, polymorph und ragten in die Bluträume hinein. Teilweise lösten sie sich auch ganz und lagen im Lumen neben zerfallenden Erythrocyten, Resten von Leberzellen und Leukocyten. An fortgeschrittenen Stellen waren die Endothelien derart gewuchert, daß sie die Maschen des Netzwerkes vollkommen ausfüllten und Tumorknoten bildeten, die einem polymorphzelligem Sarkom sehr ähnlich waren. Die Tumoren zeigten deutlich infiltrierendes Wachstum Die Tumorzellen wucherten zwischen die Leberzellbalken, drückten sie zusammen bis zu Atrophie und Schwund. Beim Uebergang auf ein neues Läppchen durchwucherten sie in der gleichen Weise das die Läppchen trennende Bindegewebsband, bis dieses atrophierte, und dann ging der Prozeß im nächsten Läppchen weiter. In größeren Tumorknoten sah man zentral Hohlräume, die mit zerfallenden Erythrocyten angefüllt waren. An manchen Stellen fanden sich Einbrüche in Pfortaderäste und in den kleinsten Aesten durch Embolie Bildung weiter wuchernder Geschwulstmassen. Verf. hält es für möglich, daß die Geschwulst primär von den großen Blutgefäßstämmen ausging; doch wahrscheinlicher ist es ihm noch, die Laënnec'sche Cirrhose als das Primäre anzusehen und daß auf deren Boden nach Untergang der Leberzellbalken die pathologische Vergrößerung und Wucherung der Blutkapillarendothelien stattfand, die letzten Endes zu der malignen Neubildung führte. Diese auch von Löhlein vertretene Auffassung — also erst sekundäre Endothelienver-

änderungen nach Degeneration des Leberparenchyms — ist heute allgemein verlassen. Ein sehr wesentlicher Befund war noch die Blutzellenbildung im Tumor, also aus den gewucherten Endothelien heraus. Kahle schreibt: „Die Geschwulst erzeugte aus primitivstem, zusammenhängendem, zytogenem Gewebe nach Art der ersten embryonalen Blutbildung in der Leber freiwerdende Geschwulstzellen mit zunehmender Differenzierung im Sinne der Entwicklung myleozytärer Elemente bis zu scheinbar fertigen polymorphkernigen Leukozyten. Der Beweis für die leukozytoblastomatöse Tätigkeit des Tumors ist abgesehen von lückenlosen Uebergangsbildern in dem Vorhandensein der Oxydasereaktion der unreifen und reifen Geschwulstzellen zu sehen. Sowohl die Vorstufen der leukozytären Endformen wie die morphologisch scheinbar fertigen Leukocyten entbehren hingegen in der Geschwulst der spezifischen Granula. Es handelt sich mithin um eine eigentümliche Anaplasie der durch den Tumor erzeugten Leukozyten.

16. 1920 wurde von Schlesinger aus dem Frankfurter Pathologischen Institut ein weiterer Fall beschrieben. Bei einem 57jährigen Manne fand sich als wesentlichster Sektionsbefund eine zirrhotische Leber, die von zahlreichen blauroten, kleineren und größeren, nicht scharf abgegrenzten Tumorknoten durchsetzt war. Die mikroskopische Untersuchung ergab ein primäres malignes Angioendotheliom, das in seinem Gesamtverhalten vollkommen dieser auch von B. Fischer beschriebenen Geschwulstform entsprach. Das Geschwulstgewebe entstand in der ganzen Leber durch primäre Wucherung der Kapillarendothelien. Diese Wucherung ließ sich vielfach schon in den normalen Leberteilen durch die Vergrößerung der Kapillarendothelien, Bildung von Riesenzellen und Riesenkernen nachweisen. Die Wucherung des Geschwulstgewebes führte auch zur Bildung rein blastomatöser Teile, die das Bild des Spindelzellen- und Riesenzellensarkoms aufwiesen. Gleichzeitig ließ sich nachweisen, daß die embryonale Fähigkeit des Kapillarendothels zur Bildung von Blutzellen bei den Geschwulstzellen erhalten geblieben war. Als Grundlage der Tumorentstehung wurde deshalb eine embryonale Entwicklungsstörung angenommen, eine Mißbildung, die eine Erkrankung des gesamten Kapillarsystems der Leber zur Folge hatte. Rein histologisch erweckte die Geschwulst daher den Ein-

druck, als ob sie dauernd und an allen Seiten durch fortschreitendes Hineinbeziehen benachbarter normaler Gewebszellen in den geschwulstbildenden Prozeß gewachsen wäre. Die Bedeutung der Lebercirrhose für die Entwicklung des Tumors blieb ungeklärt. Es könnte die Lebercirrhose primär gewesen sein und das blastomatöse Wachstum der fehldifferenzierten Kapillarendothelien ausgelöst haben; ebenso ist es aber möglich, daß sie — bei dem geringen Grad ihrer Entwicklung lag dieser Gedanke besonders nahe — sekundär infolge der Störungen der Leber durch die Tumorentwicklung erst entstanden war.

17. A. Goedel (1923) beschrieb einen weiteren Fall bei einem 69jährigen Mann. Bei der Obduktion sah man eine eigenartig atrophische, cirrhotische Leber mit Ikterus und Aszites. Das Organ war verkleinert, die Kapsel ein wenig milchig getrübt. Die Oberfläche zeigte ein sehr buntes Bild: fein und grob granuliert, knollig, höckerig. Die größeren Knoten waren meist dunkelblutrot, die kleineren graurötlich und die glatten Partien zeigten ikterische Verfärbung. In großen Knoten war scheinbar Fluktuation. Im Ganzen war die Konsistenz der Leber vermehrt. Auf dem Schnitt sah man die Geschwulstknoten teils isoliert, teils zusammengeflossen. Das Lebergewebe war äußerst reduziert; keine Azinuszeichnung war mehr nachzuweisen. Das Parenchym war von gelblicher Farbe und stand in starkem Kontrast zu den Geschwulstknoten. Meist war keine deutliche Abgrenzung der Knoten festzustellen. Die größeren Gallengänge und Verzweigungen der Vena cava waren frei. Zunächst hatte man makroskopisch und mikroskopisch den Eindruck einer cirrhotischen Leber mit multiplen Kavernomen. Doch sprach hiergegen die zu große Anzahl der Knoten und die zu weitgehende Zerstörung des Lebergewebes. Die Wandung der Bluträume war auffallend durch das Fehlen eines für Kavernome charakteristischen bindegewebigen Maschenwerks und durch stark gewucherte Endothelien. Teils waren die Bluträume ganz ausgefüllt mit von diesen Endothelien ausgehenden Geschwulstzellen. Teilweise entstand dadurch sogar das Bild eines polymorphkernigen Spindelsarkoms. Gewissermaßen darin eingelagert, fanden sich gut erhaltene Leberzellen. Die Bluträume gingen allmählich in erweiterte Kapillaren über, deren Endothelien auch gewuchert waren. Auch sonst fiel in der Leber die

Größe und starke Färbbarkeit der Sternzellen auf. Die genannten Bluträume enthielten auch neugebildete Blutzellen: kernhaltige rote Blutkörperchen wie Myelozyten und Leukozyten. Ueber die Entstehungsart dachte Goedel genau wie Fischer, indem er eine embryonale Mißbildung annahm.

18. 1923 beschrieb Schönberg zwei weitere Fälle. Im 1. Fall handelte es sich um die Leber eines 42jährigen Mannes. Die mikroskopische Untersuchung ergab einen Tumor, der diese diffus durchsetzte. Makroskopisch war kein charakteristisches Bild zu erkennen. Man sah unregelmäßige, gelbliche und rote Herde, die man nicht ohne weiteres für einen Tumor halten konnte. Mikroskopisch wurde, wie schon erwähnt, ein gut ausgebildeter Tumor festgestellt, der ganz deutlich von den Endothelien der Leberkapillaren ausging. Man konnte sämtliche Stadien der Tumorentwicklung beobachten. Im Beginn Größerwerden der Endothelzellen, dann Wucherung bis zu Mehrschichtigkeit. In weiterer Entwicklung waren die Kapillaren dicht mit Geschwulstelementen angefüllt, die noch mit den Endothelien zusammenhingen. Diese Zellen waren groß, polyedrisch und enthielten häufig Blutpigment. Dann begann eine Erweiterung der Kapillaren und hochgradige Stauung, was Atrophie und Schwinden der Leberzellbalken zur Folge hatte. Teilweise wurden nun die Venae centrales und Pfortaderäste mit ergriffen und von Tumormassen verstopft. Ueberall zwischen den Geschwulstzellen und auch einzeln in den Leberkapillaren ohne Tumor fand man Zellen, die offenbar Blutbildungsherden entstammten: rote kernhaltige Blutkörperchen, Zellen mit bläschenförmigem Kern, deren Protoplasma deutlich Oxydasereaktion ergab, wahrscheinlich Myelocyten. An der Wand der Kapillaren sah man Riesenzellenbildung. Metastasen wurden nicht gefunden. Verfasser hielt den Tumor für ein typisches Haemangioendotheliom. Die Aetiologie suchte er in einem embryonalen Anlagefehler.

19. Fall 2: Bei einer 23jährigen, an Tuberkulose gestorbenen Frau fand man als Nebenbefund einen isolierten Lebertumor. Mikroskopisch handelte es sich um eine zellreiche Geschwulst, die sich auf zwei Arten ausbreitete: 1. Ausgang von zahlreichen weiten Gefäßräumen, die teils von

Tumorzellen angefüllt waren, teils an Stelle ihres Endothels eine mehrschichtige Zellage ähnlicher Zellen aufwiesen; 2. Ausbreitung des Tumors, unabhängig von den Gefäßräumen. Hier sah man sarkomähnlichen Bau, in dem die Tumorverteilung mehr diffus war und sich zwischen den Zellen reichlich spaltförmige Kapillaren fanden. In diesen diffus gebauten Bezirken lagen einzelne Kapillaren, deren Endothel deutlich in Tumor überging. Die Tumorzellen waren groß, von unregelmäßiger Form, mit großem chromatinreichem Kern. Zum Teil lagen mehrere Kerne in einer Zelle. Die Geschwulstzellen zeigten ausgesprochene Phagocytose von roten Blutkörperchen. Man sah Letztere vielfach im Protoplasma. Also keine Neubildung von Blutelementen! Es waren teils intra-, teils extrazellulär Russel'sche Körperchen vorhanden, die teilweise aus aufgenommenen roten Blutkörperchen entstanden waren. Zwischen den Tumorherden sah man breite Bindegewebszüge, komprimierte atrophische Leberpartien, sowie stellenweise diffus verteilte angiomatöse Partien. — Schönberg hielt auch diesen Fall für ein Endotheliom der Blutgefäße wegen des engen Zusammenhanges mit dem Endothel, dann auch wegen seiner den Endothelien zukommenden, stark ausgesprochenen Phagocytose.

Von Fall 1 unterschied sich dieser Fall durch den Ursprung vom Endothel größerer Gefäßräume, während die Leberkapillaren im ganzen intakt waren. Deswegen vielleicht trat auch keine Blutbildung auf. Im Tumor lagen auffallend reichlich dickwandige Gefäße und stellenweise zwischen den Geschwulstmassen kleine Gruppen von angiomatösen Gefäßräumen, so daß der Verf. an Neubildung der Gefäße zweifelt und eventuell eine sekundäre Bildung der Geschwulst aus einem bereits bestehenden kavernösen Angiom annahm, zumal tumorhaltige und auch tumorfreie Bluträume gefunden wurden. Außerdem bestand kein Zusammenhang von Tumorkapillaren und diesen dickwandigen Bluträumen.

20. L. W. Smith-Chicago publizierte 1926: „Four unusual malignant tumors of the Liver", unter welchen sich auch ein typisches Endotheliom befand. Es handelte sich um eine Frau von 36 Jahren, die an einer inneren Blutung ge-

storben war. In der Leber befand sich eine Unmasse schwarzroter Herde, welche kavernomähnlichen Bau zeigten und ein gelbliches, papillenähnlich erscheinendes Stroma aufwiesen. Die Hohlräume waren mit Blut gefüllt. Einer war geborsten und stellte wohl die Ursache der tödlichen Blutung dar. Gallenblase und -gänge waren frei. Die Geschwulstbildung zeigte überall sehr diffusen Charakter und infiltrierendes Wachstum, so daß meist keine Grenze zwischen Tumor und Lebergewebe zu erkennen war. Ueberall wurde metaplastische Tendenz der Gefäßendothelien festgestellt: Anschwellung, Entwicklung in typische, große mononukleäre Zellen und vor allem außerordentlich starke Phagocytose. Letzteres hält Smith für eine der charakteristischsten Eigenschaften der „endothelialen Leukocyten", d. h. der abgestoßenen, frei im Lumen liegenden Endothelien. In den größeren Tumorknoten befanden sich — wie oben schon erwähnt — große Hohlräume, und in diesen wurden viele einfache, atypische Zellen gefunden, welche augenscheinlich auch vom Endothel abstammten, denn viele hingen noch damit zusammen. Man konnte in ihnen zahlreiche — teils auch atypische — Mitosen feststellen. Einzelne vielkernige Zellen wurden gesehen, doch schienen es nicht die üblichen carcinomatösen Riesenzellen zu sein. Wo die Geschwulst in das Lebergewebe eindrang, erzeugte sie Nekrose. Das noch nicht direkt ergriffene Gewebe zeigte auch schon Neigung zu Degeneration und war vielfach stark verfettet und teilweise von Lymphocyten infiltriert. — In Lymphknoten, Milz, Nebennieren, Lungen, Herz und Netz fanden sich ähnliche Geschwulstbildungen. Smith nahm an, daß die Primärgeschwulst in der Leber saß.

21. Noch im gleichen Jahr beschrieb Blumberg einen ähnlichen Fall: Die Leber eines 51jährigen Mannes war stark vergrößert und deformiert. Sie hatte auf ihrer Oberfläche knollenartige, große und kleine Knoten. Dazwischen waren Einziehungen. Die Schnittfläche war sehr blutreich. Man sah kaum mehr normales Lebergewebe. Mitunter waren kirschkerngroße und auch kleinere gebliche, runde und vielgestaltige Knoten zu sehen. Diese waren teils scharf abgegrenzt, teils durch weißliche Stränge miteinander verbunden. Mikroskopisch sah man in den Tumormassen reichlich Blutgefäße, welche maschenförmig miteinander verbunden waren. Teilweise waren diese erweitert. Im Lumen befand

sich eine plasmaartige Masse, welche vereinzelt weiße Blutkörperchen enthielt. Auffallend war eine Endothelwucherung: dichte, mehrfache Lagen. Man sah vielgestaltige Kerne und Zellformen, meist Spindelformen. Diese Gefäße mit ihren Sprossungen bildeten mitunter den Mittelpunkt der Geschwulstbestandteile. Die Geschwulstzellen wiesen große Aehnlichkeit mit den gewucherten Endothelien auf. Der Tumor zeigte ein zerstörendes Wachstum. Die Leberzellen waren teils mehr, teils weniger von den Tumorzellen auseinander gedrängt, welche sich eng an die Leberzellen anlegten. Mitunter sah man sekundäre Entzündungen, vereinzelte Zellverklumpungen und auch Riesenzellbildung. Blutbildung und Metastasen fehlten.

22. Zwei weitere Fälle stammen von Neuburger und Singer (1927): Fall 1 ähnelte sehr dem Fall Fischers. Auf dem Schnitt sah man Leberparenchymbälkchen (teils netzartig mit einander verflochten, teils isoliert), welche von einem sehr zellreichen, krankhaft veränderten Endothel umgeben waren; dazwischen befanden sich Räume verschiedener Größe, die leer oder mit roten Blutkörperchen angefüllt waren. Einige waren ganz mit Blut angefüllt wie Kavernome. Hierin fanden sich stellenweise solide Zellzapfen. Auch an anderen Leberpartien waren sie vorhanden. Zwischen diesen war kein Leberparenchym mehr zu erkennen. An besser erhaltenen Gewebsteilen waren die Kapillaren stark erweitert. Im Grenzgebiet gegen das besser erhaltene Gewebe waren die Kapillarendothelien z. T. gewuchert, ihre Kerne geschwollen, vollsaftig, oder aber die Kerne waren vergrößert, dunkel gefärbt, länglich, spindelig oder strichförmig. Auch in den erweiterten Kapillaren des gut erhaltenen Gewebes sah man Endothelveränderungen. In einzelnen Bluträumen und erweiterten Kapillaren des erkrankten Gebietes traf man Blutbildungsherde, vorwiegend mit myelocytenartigen Zellen. Kernhaltige rote Blutkörperchen wurden nicht gefunden. — Keine Metastasen!

Fall 2: Die Leber einer 69jährigen Frau war auf das Doppelte vergrößert, zeigte ziemlich derbe, grobhöckerige Oberfläche. Die Schnittfläche war gelbbraun bis grünlichbraun und hatte an manchen Stellen fleckig rötliche Partien. An der Leberbasis war ein doppelmannsfaustgroßer, zystisch-

haemorrhagischer Tumor festzustellen, der nach der rechten Niere zu entwickelt war und die ganze rechte Nebenniere in sich aufgenommen hatte. Mikroskopisch war wieder eine ganz diffuse Geschwulstentwicklung in der Leber festzustellen. Der Bau war gleich dem von Fall 1. Auch hier hatten auch außerhalb der Geschwulst Wucherungsvorgänge an den Kapillarendothelien statt. In reichlicher Menge fanden sich auch Geschwulstmassen in den Aesten der Pfortader, den Sammel- und Zentralvenen. An verschiedenen Stellen waren kleine Blutungen und Nekrosen mit reichlicher Ansammlung von z. T. zerfallenden Leukocyten sowie Gallenpigment. Echte Geschwulstmetastasen waren in den Nebennieren. — Dieser zweite Fall war viel weiter vorgeschritten als der erste. Zusammenhängende größere Leberzellbalken waren fast nicht mehr zu sehen. Die einzelnen Leberzellen waren von Geschwulstmassen umgeben und erdrückt. Die Kerne der Tumorzellen waren polymorph. Es befanden sich viele Riesenkerne darunter, und man sah reichlich Mitosen und Amitosen. Das Gewebe bestand teils aus soliden Strängen, teils waren an Gefäßlumina erinnernde Lichtungen vorhanden. An den wenigen leidlich gut erhaltenen Stellen war auch das Endothel gewuchert.

Neuburger und Singer glaubten wie Fischer, daß die Bildung auf dem Boden einer angeborenen abnormen Beschaffenheit des gesamten Kapillarsystems der Leber beruhte, die zu geschwulstmäßiger Entartung und zu Wiedergewinnung blutbildender Potenzen geführt hatte. Sie machten eine scharfe Trennung dieser echten multizentrisch vom Kapillarsystem der ganzen Leber ausgehenden Geschwulst von den hyperplastischen Systemerkrankungen des Retikulo-Endothels und betonten daher, daß es sich um echte Metastasen in den Nebennieren (bei Fall 2) gehandelt hat.

24. G. Orzechowski (1927): Die Leber eines $2^1/_2$ Monate alten Mädchens war stark durchsetzt mit Geschwulstmassen. Es fanden sich bis walnußgroße Knoten, die hauptsächlich um Gefäße herum angeordnet waren. Die Farbe war weißgelblich. $^1/_3$ der gesamten Leber war durch diese fremdartigen Massen ersetzt. Histologisch fand sich fast kein unverändertes Lebergewebe mehr. Keine Läppchenanordnung, kein Zellverband waren mehr vorhanden. Die Zellen lagen in Balken oder Haufen, von Bindegewebe um-

schlossen. Die Blutkapillaren des erhaltenen Gewebes wiesen keine Veränderungen auf. Stellenweise hoben sich die Kupfferschen Sternzellen als schmale Zellen mit dunklem Kern deutlich ab. Einzelne Kapillaren waren deutlich erweitert, andere wiesen gequollene Endothelien auf, die sich in die Lichtung vorbuckelten. Wo das Geschwulstgewebe anfing, waren keine Leberzellen mehr zu finden. Das Geschwulstgewebe bestand aus in der Gestalt wechselnden Zellen, die sich zu Strängen und Schläuchen anordneten. Kleine Ausläufer gingen in das gesunde Gewebe. In den Hohlräumen waren Blutzellen. In den besonders massigen Geschwulstbezirken waren die Zellen säulenförmig eng aneinander gepreßt. Wo der Druck geringer war, waren die Lichtungen mit Blut gefüllt. Hier fand man die endotheliale Schicht gewuchert, die Zellzüge wurden mehrschichtig und schoben sich in die Lichtung vor. Damit kennzeichnete sich die Geschwulst als von dem Endothel der kleinsten Blutgefäße ausgehend. Im Gebiet der Gefäßwucherung fand sich das Bindegewebe um die Kapillaren herum unregelmäßig vermehrt. Die Elasticafärbung bewies durch das Fehlen elastischer Membranen, daß es sich um Kapillaren handelte. Es fand auch Bildung von Myelozyten, Metamyelozyten, Leukozyten, sowie kernhaltigen roten Blutkörperchen statt. Metastasen wurden in Lunge und Haut gefunden. Orzechowski bezeichnete den Tumor als Haemangioendotheliom. Er benutzte diese Bezeichnung allgemein, wenn die Endothelien schrankenlos zu wuchern begannen und ihrer Aufgabe der Gefäßbildung auch in der Geschwulstmasse nachzukommen versuchten. Dabei unterschied er zwischen Haemangioendotheliomen mit und ohne Blutbildung. Ist nun der Ausgangspunkt bei beiden derselbe? Man hatte häufig den Eindruck, daß nicht alle Endothelien gleicher Form die gleiche Aufgabe erfüllten. Neuerdings wollen einige Forscher (Maximow, Marchand, van der Stricht) das Endothel als blutbildende Stammzelle nicht mehr anerkennen. Andererseits sehen die Ausgangszellen im Knochenmark bei der normalen Blutbildung den Endothelien äußerst ähnlich. Vielleicht ist die Annahme richtig, daß Haemangioendotheliome einmal von gefäßbildenden Zellen ausgehen und dann keine Blutbildung aufweisen und das andere Mal vom undifferenzierten Mesenchym selbst und dann sehr wohl neben Gefäßbildung auch Blutbildung zeigen können. Herxheimer schließt sich übrigens dieser Unterscheidung nicht an. „Daß nicht alle endothelartigen

Zellen eigentliche Gefäßbildner sind, lehren auch die Fälle mit zusammenhängender Wucherung ohne Hohlraumbildung. Diese können möglicherweise von den Kupfferschen Sternzellen ausgehen, die zwischen den Endothelien der Leberkapillaren liegen und doch wohl keine Endothelien im strengsten Sinne des Wortes sind" (Orzechowski).

25. Dassel berichtete 1928 über einen Lebertumor bei einer 56jährigen Frau. Die Leber hatte ein Gewicht von 3000 g. An der Oberfläche waren zahlreiche knotige Vorwölbungen und Flecken in allen Größen vorhanden. Die Farbe war schwarz. Dazwischen sah man gelbliches verfettetes Lebergewebe. Auf dem Schnitt zeigte sich nirgends eine deutliche Abgrenzung der schwarzen Gebiete. Ein pflaumengroßer Knoten war breit aufgebrochen und hatte ein Riesenhaematom in der freien Bauchhöhle verursacht. Die Gallenwege und Hilusgefäße waren o. B. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte es sich, daß die Leber bis auf kleine Bezirke verfettet war. Fast überall war es zu Wucherungsvorgängen an den Kapillaren und deren Endothelien gekommen. Die Kapillaren waren vielfach erweitert und umgeben von geschwollenen Zellen mit großem, ovalem chromantinreichem Kern. In den erhaltenen Leberzellen traten vielfach Kapillaren auf, die durch die übergroße Zahl an Kernen drüsenähnlich wirkten. An anderen Stellen befanden sich große Bluträume, umgeben von Massen von gewucherten, spindeligen Zellen, die in Zellverbänden mit unregelmäßigen Formen in die Bluträume hineinragten. In den Blutmassen und den sinuösen Bildungen waren überall einzelne solcher Zellen und auch ganze Geschwulststücke erkennbar. An einzelnen Stellen erinnerten die Bilder an Sarkome. Hier hatte die Wucherung derart Ueberhand genommen, daß von Lebergewebe nichts mehr vorhanden war. An anderen Stellen waren die Leberbälkchen durch wulstig veränderte Endothelzellen derart umwuchert, daß sie zusammengepreßt und atrophisch waren. Riesenzellbildung wurde nicht beobachtet. Es waren auch noch Kapillaren mit unveränderten Endothelien zu finden. Die Endothelien der Pfortaderäste waren überall verändert. Sie hatten einen schmalen Protoplasmaleib und einen dicken chromatinreichen Kern. Das Lumen war überall fast vollständig von Geschwulstthromben ausgefüllt. Stellenweise schienen diese auch aus den örtlichen Endothelien entstanden zu sein. Die

Zentralvenen und -arterien waren nicht verändert. In den Bluträumen war eine deutliche Bildung von Blutzellen vorhanden: zahlreiche Myelozyten, polymorphkernige Leukozyten, auch Normoblasten. Metastasen waren in Milz, Wirbelsäule, Rippen, Schädeldach, rechtem Ileopsoas und Lungen.

Dassel legte genau dar, warum er die Lebergeschwulst als primär, alles andere als Metastasen ansah; so auch in der Milz und in den Knochen und nicht etwa als geschwulstartige Systemerkrankung. Gerade in der Milz spräche die scharfe Abgrenzung der Geschwulstknoten (im Gegensatz zur Leber), das völlige Fehlen irgendwelcher Veränderungen an den Milzgefäßen und Sinusendothelien (wiederum im Gegensatz zu dem Verhalten der Endothelien außerhalb der Geschwulstknoten in der Leber), das deutlich destruierende Einwuchern von Geschwulstzellen in das noch unveränderte Milzgewebe hiergegen und für echte Metastasierung.

26. 1930 wies erneut Goedel (s. o.) ein Haemangioendotheliom der Leber als Riesentumor vor. Die Trägerin, eine 72jährige Frau, war mit Erscheinungen der inneren Blutung ohne bestimmte klinische Diagnose rasch gestorben. In der eröffneten Bauchhöhle war überall Blut, soweit sie nicht von der riesigen Leber eingenommen war. Die Leber reichte bis gegen das kleine Becken herunter und lag mit ihrem linken Lappen der linken seitlichen Bauchwand ebenso innig an wie mit ihrem rechten Lappen der rechten seitlichen Bauchwand. Die Vergrößerung des Organs war mit Erhaltenbleiben der natürlichen Form eine ganz gleichmäßige. Das Lebergewicht betrug mehr als 8 kg. Die Oberfläche war glatt, die Kapsel stellenweise stark verdickt, die Farbe eine düsterrotbraune mit lichteren Flekken. Von einer Stelle im Bereiche der Kuppe des rechten Leberlappens floß spontan dunkles Blut aus. Am Schnitt zeigte sich ein höchst eigenartiges Bild: neben spärlichen Resten gelbbraun gefärbten Lebergewebes mit erhaltener Azinusstruktur waren teils deutlich begrenzte, kleinere und größere, rundliche dunkelrote Herde; teils ganz unregelmäßig geformte solche Stellen. Der größte Teil der Leber aber war von einem ausgesprochen schwammigen Aussehen, dunkelblutrot, mit größeren und kleineren unregelmäßigen Bluthöhlen. Auf Grund dieses Befundes wurde zunächst eine ganz ungewöhnlich hochgradige, förmlich

totale kavernöse Neubildung der Leber angenommen. Mikroskopisch entsprach der Tumor in allen Einzelheiten dem, was B. Fischer erstmalig als Haemangioendotheliom der Leber beschrieben hatte.

Der eigene Fall ist der folgende:

Auszug aus der Krankengeschichte des Samariterhauses.

Anamnese: Im November 1932 wurde der 43jährige Maurer E. K. aus Reilingen wegen Verdacht auf Appendicitis der chirurgischen Klinik überwiesen. Bei der Operation wurde ein kindskopfgroßer glatter Tumor gefunden, der mit dem Dünndarm verwachsen war und von dessen Mesenterium ausging. Es wurde eine Resektion des Dünndarmabschnittes vorgenommen und nach Extirpation des Tumors eine Ileocoecostomie gemacht. Die Leber zeigte keinen pathologischen Befund. Die histologische Untersuchung des Tumors ergab ein Sarkom mit vorwiegend Spindelzellen (s. u.). Am 15. Mai 1933 wurde Patient zur Nachbestrahlung ins Samariterhaus Heidelberg geschickt. Weder nach dem Befund der chirurgischen Klinik, noch nach dortiger Untersuchung war ein Rezidiv oder eine Metastase vorhanden. Der Allgemeinzustand des Pat. war gut, nur klagte er über Verdauungsbeschwerden (zeitweise Durchfälle und Drücken im Leib).

29. Mai 1933: Im Anschluß an die Röntgenbestrahlung bekam Pat. eine starke Fieberreaktion und heftige peritonitische Erscheinungen, die besonders auf die rechte Unterbauchseite lokalisiert waren.

8. Juni: Sowohl die Fieberreaktion als auch die peritonitischen Erscheinungen waren vollkommen abgeklungen. Das Allgemeinbefinden des Pat. war sehr gut.

15. Juli: Patient hatte sich im Anschluß an die fieberhafte Erkrankung ausgezeichnet erholt. Er klagte nur zuweilen über Schmerzen in der Magengegend. Die Röntgenuntersuchung ergab einen kaskadenartig geformten Magen. Es war kein Anhaltspunkt für ein Ulcus oder andere Veränderungen des Magens zu finden. Am 15. Juli morgens nach dem Frühstück kollabierte Pat. plötzlich aus bestem Wohlbefinden und bester Laune heraus. Der Kollaps ließ

sich auf keine Weise beheben. Da dieser offenbar von einer inneren Blutung hervorgerufen wurde — man nahm eine Magenperforation an — wurde eine Laparotomie in Erwägung gezogen, die aber wegen des moribunden Zustandes des Pat. unterblieb. Um 11.35 Uhr, 2 Stunden nach dem Kollaps, war Patient tot.

Am 17. Juli wurde im Pathologischen Institut Heidelberg (Nr. 496/33) die Obduktion vorgenommen.

Es handelte sich um die Leiche eines mittelgroßen kräftigen Mannes in ausreichendem Ernährungszustand. Die sichtbaren Schleimhäute waren auffallend blaß. Am Unterbauch war eine braune Pigmentierung der Haut vorhanden. In der Bauchhöhle fanden sich $2^1/_2$ Liter flüssiges dunkelrotes Blut. Der Darm zeigte Verwachsungen, vor allem in der Ileocoekalgegend und im Bereich des Colon ascendens und descendens. In der Ileocoekalgegend waren der Darm und seine Umgebung blutig imbibiert.

Sektion der Brustorgane:

Bei Herausnahme der Brustorgane fanden sich Verwachsungen der linken Lunge, besonders mit dem Zwerchfell. In beiden Lungen waren haemorrhagisch infarzierte Stellen, die beim Durchschneiden je eine kleine graurötliche Geschwulsteinlagerung erkennen ließen. Im übrigen waren die Lungen lufthaltig. Am Herzen zeigte sich nur eine geringe Atherosklerose der Kranzarterien.

Sektion der Bauchorgane:

Die Ileocoekalgegend war ausgeschaltet. Eine Ileumschlinge war in das Colon ascendens eingepflanzt. Die Einpflanzungsstelle war vernarbt. Kurz oberhalb dieser befanden sich einige Geschwüre in der Ileumschleimhaut. Die Leber war durchsetzt von stark durchbluteten, graurötlichen Geschwulstknoten, die z. T. Kastaniengröße erreichten. Die Leberkapsel über diesen Knoten war stark durchblutet und teilweise vom Lebergewebe abgehoben. An den übrigen Bauchorganen war nichts Besonderes.

Die Vena cava, Bauchaorta, Iliacae, Hypygastricae und Femoralis waren frei.

Die mikroskopische Untersuchung des Herzens war ohne Befund. — Die Nieren zeigten eine Glomerulofibrose; ge-

ringe Atherosklerose. — Im Dünndarm Hyperaemie. Die Tunica propria und submucosa waren entzündlich infiltriert.

In der Milz sah man eine starke Haemosiderose und Vergrößerung der Sinusendothelien.

Die Geschwulstmetastasen in der Lunge waren vom selben Bau wie die Tumoren in der Leber, welche im Folgenden eingehend beschrieben werden sollen.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten Stücke aus verschiedenen Stellen der Lebergeschwulst; sie zeigten denselben Bau. Ihre Beschreibung soll so zusammenfassend gegeben werden.

Die Bilder in den einzelnen Schnittpräparaten zeigten das Geschwulstgewebe in verschiedener Ausentwicklung. Dort, wo es nach Lage des Befundes als ganz jugendlich anzusprechen war, handelte es sich um ein solid gebautes, aus mittelgroßen, rundlichen und spindligen Zellen mit ebensolchen Kernen zusammengesetztes Blastom. Geringe Größenunterschiede der Zellen waren deutlich. Auch waren einzelne der Kerne größer als andere und intensiver gefärbt, hyperchromatisch. Die Geschwulstzellen wurden durch Bindegewebe mit Kapillaren in kleinere und größere Komplexe gegliedert. — Wie aus der Beschreibung hervorgeht, war es aber der Befund eines großzelligen Tumors von solider Struktur. Dabei war jedoch der Gesamteindruck, die Art des Wachstums der Zellen sarcomatös.

Daß es sich tatsächlich um Bindesubstanzzellen in blastomatöser Entartung handelte, war deutlich in dem Verhalten, welches die Zellen an anderen Stellen der Schnittpräparate aufwiesen. Hier sah man innerhalb der soliden Zellkomplexe Lücken aufgetreten, die von Geschwulstzellen umsäumt waren. Diese lagen ihrerseits schmalen Bindegewebszügen mit Kapillaren an. Solche Bilder führten über zu einem typischen angiomatösen Gewebe. Hier war der Zellbelag, der die Lichtungen umsäumte, einreihig. Die Zellen bildeten eine kontinuierliche Umsäumung einer mit roten Blutkörperchen gefüllten Lichtung, und es ließen sich zahlreiche Uebergänge der einzelnen Lichtungen ineinander feststellen. Es war also ein vielfach kommunizierendes System blutgefüllter Hohlräume vorhanden, deren Wandzellen

aus größeren, unregelmäßig gestalteten, teilweise kubischen, aber immer mit hyperchromatischen Kernen versehenen Zellelementen bestand. Innerhalb der Zellen sah man reichlich Mitosen, auch atypische. Die beschriebenen einzelnen Bilder waren mitunter nahe beieinander zu sehen, teilweise waren sie weiter voneinander entfernt.

An den Rändern der Geschwulstknoten fanden sich besondere Bilder. Hier sah man Zellzüge von den Elementen der Hohlräume den Ursprung nehmen und als solide Zellknospen in die anderen Kapillaren vordringen. Eine Blutbildung, d. h. eine Weiterentwicklung der die Hohlräume umsäumenden Elemente, nach der Seite indifferenter Blutstammzellen, oder lympho- oder leukozytärer Elemente, war nicht festzustellen.

Alles in allem waren die Bilder die einer typischen Gefäßgeschwulst, eines Haemangioendothelioms intravasculare. Eine Blutbildung von Seiten der Geschwulstzellen war nicht festzustellen.

Es ist nun noch kurz die Frage zu erörtern, ob die multiplen Geschwulstknoten der Leber als unabhängig von einander aufzufassen oder als Metastase von einem zuerst entwickelten Geschwulstknoten zu betrachten sind. Mit Sicherheit ist die Frage nicht zu entscheiden, da die Frage überhaupt aus dem histologischen Bild nicht entscheidbar ist. — Die Möglichkeit der ersteren Annahme besteht durchaus. Man kann annehmen, daß die Geschwulstanlagen in der Leber infolge einer an verschiedenen Stellen aufgetretenen Entwicklungsstörung disseminiert vorhanden gewesen sind, und daß annähernd gleichzeitig aus nicht erkennbarer Ursache die Geschwulstbildung vielfach auf dem Boden der Entwicklungsstörung entstanden ist. Weiter wäre durchaus eine gegenseitige Abhängigkeit der einzelnen Geschwulstzellen anzunehmen. Nur läßt sich bei der annähernd gleichen Größe der Geschwulstknoten nicht feststellen, welches die primären und welches die sekundären Krankheitsprodukte gewesen sind.

Beachtung verdient der Fall dann noch wegen der Metastasenbildung im Mesenterium, die klinisch als die primäre Geschwulst imponierte, und wegen derer der Patient operiert worden war. Die Geschwulst war hier weitgehend indifferent,

über große Strecken rein sarcomatös und erst die genauere Durchsicht ergab auch hier die Bilder des Haemangioendothelioms; auch hier keine Blutbildung festzustellen.

Zusammenfassung

In der Arbeit wird die besondere Geschwulstbildung des Haemangioendothelioms der Leber, an der Hand der vorliegenden Kasuistik und eines eigenen Falles abgehandelt.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Schmincke für die freundliche Ueberlassung der Arbeit und seine gütige Unterstützung bei deren Abfassung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur

Block, Archiv der Heilkunde, Bd. 16, 1875.
Mc. Kee, Transactions Royal Acad. Med. Irland 1889.
Arnold, Zieglers Beiträge 1890.
de Haan, Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 57, 1903.
Ravenna, Arch. per le science med. Vol. 29. 1905.
Löhlein, Verhandlg. d. Pathol. Ges. 1909.
Kothny, Frankf. Z. f. Path. 10, 1912.
Veeder und Austin, Amer. Journ. of the med. sciences. Vol. 104, 1912/13.
Fischer, B.: Frankf. Z. f. Path. 12, 1913.
v. Falkowsky, Zieglers Beiträge, 57, 1914.
Hachfeld, M., Inaug.-Diss. Halle, 1914.
Kahle, Virchows Archiv 226, 1919.
Schlesinger, Inaug.-Diss. Frankfurt, 1920.
Goedel, Frankf. Z. f. Path. 29, 1923.
Smith, L. W., Arch. of Path. and Labor. Med. (Chicago), Vol. I, 1926.
Neuburger und Singer, Frankf. Z. f. Path. 35, 1927.
Orzechowski, G., Virchows Archiv 267, 1927.
Dassel, Frankf. Z. f. Path. 36, 1928.
Goedel, Wien. Klin. Wo. Nr. 4, 1930.

Lebenslauf

Am 25. Juni 1908 wurde ich in Hamborn-Rh. geboren. Von Ostern 1915 bis 1925 besuchte ich dort das Städt. Lyceum, anschließend die Frauenschule. Ab 1926 war ich dann Schülerin der Städt. Oberrealschule, wo ich Ostern 1929 die Reifeprüfung ablegte. Das medizinische Studium begann ich in Bonn und setzte es in Freiburg, Rostock und Jena fort, wo ich das Vorexamen ablegte. Die ersten beiden klinischen Semester verbrachte ich in Marburg a. d. Lahn und ging dann an die Universität Heidelberg, wo ich im Herbst 1934 das medizinische Staatsexamen abgelegt habe.